Multiple primäre maligne Tumoren im Sektionsgut des Pathologischen Institutes der Universität München in Jahren 1968 bis 1977

Wolfgang Ingenhag

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof.Dr.M.Eder

Multiple primäre maligne Tumoren im Sektionsgut des Pathologischen Institutes der Universität München in den Jahren 1968 bis 1977

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfgang Ingenhag
aus Lobberich

München 1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. U. Löhrs
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Eder
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Oktober 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meiner Mutter in Dankbarkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535715_0009

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung und Definition	1
2.	Material und Methode	3
3.	Ergebnisse	5
3.1.	Tabellen	13
4.	Diskussion	36
4.1.	Vergleich: Klinik- und Sektionsstatistiken	36
4.2.	Vergleich von Sektionsstatistiken in der Literatur	38
4.3.	Die Bedeutung bestimmter Faktoren für das Auftreten von multiplen primären malignen Tumoren	41
4.3.1.	Alter	41
4.3.2.	Intervall	42
4.3.3.	Therapieinduktion	43
4.3.4.	Früherkennung und Frühbehandlung	45
4.4.	Kombinationen von Primärtumoren untereinander	47
5.	Zusammenfassung	50
6.	Literaturverzeichnis	52

1. Einleitung und Definition

Als multiple primäre maligne Tumoren werden das Zusammentreffen von mindestens zwei bösartigen Geschwülsten bzw. Systemerkrankungen eines Menschen bezeichnet. Dabei spricht man von synchronen multiplen primären malignen Tumoren, wenn diese gleichzeitig bei einem Individuum bestehen; von metachronen, wenn diese in Folge auftreten, also ein tumorfreies Intervall besteht.

Vereinzelt wurden bereits im letzten Jahrhundert zwei Primärtumoren eines Patienten beobachtet.
SCHIMMELBUSCH stellte 1889 die 27 bis dahin bekannten Fälle zusammen (43).

Die von BILLROTH ebenfalls 1889 zur Anerkennung als multiple primäre maligne Tumoren geforderten Kriterien:

1) Die Tumoren müssen eine verschiedene histologische Struktur haben,

2) Jeder Tumor muß histogenetisch vom Muttergewebe abzuleiten sein,

3) Jeder Tumor muß seine eigenen Metastasen setzen

werden heute als zu streng abgelehnt.

Ohne Frage sind die morphologischen Kriterien BILLROTHS beweisende Merkmale primärer Multiplizität (12). Sie gelten aber als Höchstforderungen, deren Fehlen die Möglichkeit getrennter primärer Tumorbildung keineswegs ausschließt. Durchaus können zwei Primärtumoren die gleiche histologische Struktur aufweisen, und keiner von beiden muß unbedingt metastasiert haben.

Die Mehrheit, vor allem amerikanische Autoren, benutzt statt dessen die realistischeren von WARREN und GATES 1932 aufgestellten Kriterien (50):

1) Jeder Tumor muß maligne sein,

2) Jeder Tumor muß unterscheidbar sein,

3) Die Möglichkeit, daß es sich bei einem Tumor um eine Metastase handelt, muß ausgeschlossen sein.

Bis heute sind zu diesem Thema viele kasuistische Mitteilungen und Statistiken aus Kliniken und Pathologischen Instituten erschienen.

Die Häufigkeitsangaben bewegen sich darin zwischen 1 und über 10 %.

Mit der vorliegenden Arbeit soll versucht werden folgende Fragen zu beantworten:

Wie groß ist die Häufigkeit der malignen Mehrfachtumoren im Sektionsgut des Pathologischen Institutes der Universität München?

Welche möglichen Ursachen kommen für das Auftreten von multiplen primären malignen Tumoren in Betracht?

Treten bestimmte Syntropien gehäuft auf, und lassen sich die dafür verantwortlichen Ursachen aufdecken?

2. Material und Methode

Grundlage der Untersuchung bilden die Protokolle sämtlicher in den Jahren 1968 bis einschließlich 1977 am Pathologischen Institut der Universität München durchgeführten 9 159 Sektionen.

Folgende Daten wurden erfaßt:

a) Von allen Sektionen: Anzahl, Alter und Geschlecht.

b) Von allen malignen Tumoren: zusätzlich Lokalisation und histologischer Typ der Malignome, Sektionsnummer und wenn vorhanden, die Eingangsnummer von bereits entfernten Tumoren.

c) Von allen Fällen mit multiplen primären malignen Tumoren wurden weiterhin die Sektionsanträge der Kliniken, sowie in zweifelhaften Fällen noch die Krankengeschichten durchgesehen.

Zur Feststellung von multiplen primären malignen Tumoren wurden die Kriterien von WARREN und GATES angewandt.

Beinahe ausnahmslos wurde eine Nachuntersuchung der Sektionshistologie bei Fällen mit Mehrfachmalignomen durchgeführt. Vorhandene Präparate von bereits entfernten Malignomen wurden ebenfalls histologisch nachuntersucht.
Dabei mußte in 6 Fällen die Diagnose: Mehrfachtumor korrigiert werden.

Ausgeschlossen in dieser Arbeit wurden solche Geschwülste, welche in der Regel nur eine lokale Infiltration aufweisen (sogenannte "Zwischengruppe" oder semimaligne Tumoren, z.B. das Basaliom der Haut), mit Ausnahme der Karzinoide des Magen-Darm-Traktes.

Die Bestimmung der Dignität von Hirntumoren erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Neuropathologie an der Universität München (Vorstand: Prof.Dr.O.Stochdorph). Zu den Hirntumoren wurden nur die intrakraniellen Tumoren gerechnet, mit Ausnahme der Hypophysentumoren.
Malignitätskriterium war das histologische Bild, nicht die Lokalisation der Hirntumoren.

Die in den Sektionsanträgen angegebenen Malignome aus der Krankenvorgeschichte eines Verstorbenen wurden auch dann übernommen, wenn keine Befunde darüber

im Pathologischen Institut vorlagen. Insgesamt sind dies 9 Tumoren von 247 Malignomen, die bei 118 Patienten mit Mehrfachtumoren nicht histologisch nachkontrolliert werden konnten.

In dieser Arbeit wurden synonym für "multiple primäre maligne Tumoren" auch folgende Begriffe benutzt: Mehrfachtumoren, -malignome, -neoplasien, -geschwülste, Doppeltumoren und, falls erforderlich auch Drei- und Vierfachtumoren.

Als synchron wurden zwei oder mehrere von einander unabhängige Primärtumoren angesehen, wenn sie zum Zeitpunkt der Sektion nebeneinander bestanden, oder vom ersten Malignom ein Tumorrest, ein Rezidiv bzw. Metastasen nachzuweisen waren. Auch dann lag noch synchrone Multiplizität vor, wenn das erste histologisch gesicherte Malignom durch therapeutisches Vorgehen bis zu einem halben Jahr vorher entfernt wurde.

Metachrone Mehrfachmalignome sind dadurch charakterisiert, daß der Patient in der Zeit zwischen Erst- und Zweitmalignom als geheilt angesehen und ein Rezidiv bzw. eine Metastase eindeutig ausgeschlossen werden kann.

Autoptisch untersucht werden vorwiegend nur die in den Kliniken der Universität München verstorbenen Patienten. Eine Kopfsektion wird im allgemeinen bei allen Verstorbenen vorgenommen.

Hirntumoren treten im Sektionsgut des Pathologischen Institutes gehäuft auf, bedingt durch die überregionale Bedeutung der Klinik für Neurochirurgie der Universität München.

3. Ergebnisse

Zwischen 1968 und 1977 wurde bei 9 159 Sektionen (einschließlich 1 817 Autopsien von Früh- und Totgeburten) in 2 772 (30,6 %) Fällen ein Malignom gefunden; davon bei Männern in 1 506 (54,3 %) und bei Frauen in 1 266 (45,7 %) Fällen.

Zusätzlich traten bei 118 Verstorbenen Mehrfachmalignome (4,1 % aller Malignome) auf; davon bei Männern 66 (55,9 %), bei Frauen 52 (44,1 %).

Die 118 Fälle mit Mehrfachmalignomen teilten sich auf in 108 Doppel-, 9 Dreifach- und 1 Vierfachmalignom.
Insgesamt lagen damit 247 Malignome vor, von denen 77 (31,2 %) metastasiert hatten. Im einzelnen siehe dazu die Tabellen 5 und 6.

Vergleicht man die beiden Sektionszeiträume 1968 - 1972 und 1973 - 1977 miteinander, so wird aus Tabelle 1 folgendes ersichtlich:

1) Trotz Rückgang der Sektionen im Zeitraum 1973 - 1977 stieg die Anzahl aller Malignome um 2 % auf 32,6 % gegenüber 30,6 % 1968 - 1972.
2) Die Mehrfachmalignome nahmen im gleichen Zeitraum um 2,9 %, von 2,7 % auf 5,6 %, zu.
3) In beiden Zeiträumen ist das Durchschnittsalter der Verstorbenen mit Mehrfachtumoren erheblich höher als das der mit Malignomen insgesamt.
   Das Durchschnittsalter der Tumorpatienten ist wiederum höher als das aller Verstorbenen, wobei Früh- und Totgeburten nicht berücksichtigt wurden.

Insgesamt beträgt das Durchschnittsalter aller Verstorbenen 53,1 Jahre, aller Malignompatienten 57,5 und das der Patienten mit Mehrfachmalignomen 68,6 Jahre.

Die Altersverteilung der 2 772 Fälle mit einem Malignom zeigt in Tabelle 2 für beide Geschlechter jeweils zwei fast gleich hohe Gipfel zwischen dem 60. und 64. bzw. dem 65. und 69. Lebensjahr. Bei über 75-jährigen wird der Anteil der Malignome geringer. Allerdings nimmt in dieser Altersgruppe die Sektionshäufigkeit ab.

In Tabelle 3 sind die 118 Sektionsfälle mit multiplen primären malignen Tumoren dargestellt. Die Mehrfachtumore lagen 79 mal synchron (52 Männer, 27 Frauen) und in den übrigen 39 Fällen metachron (14 Männer, 25 Frauen) vor.

Bis zum 40. Lebensjahr sind multiple Primärtumoren in unserem Sektionsgut nicht aufgetreten. Am häufigsten finden sie sich bei beiden Geschlechtern zwischen dem 65. und 79. Lebensjahr.

In diesen Altersgruppen nimmt der Anteil der metachronen Mehrfachmalignome bei den Männern ab, bei den Frauen umgekehrt zu.

Aus der Tabelle 4 geht das Durchschnittsalter der Patienten mit syn- und metachronen Mehrfachmalignomen hervor. Männer sind in beiden Gruppen durchschnittlich 70 Jahre, Frauen 67 Jahre alt.

Bei den Fällen mit metachroner Multiplizität trat im Durchschnitt 10 Jahre nach dem Ersttumor das Zweitmalignom auf. Dies trifft für beide Geschlechter zu.

Bei den Fällen mit einem folgenden dritten Tumor verkürzt sich das Intervall zum Zweitmalignom. Die Zeitspanne beträgt nur noch zwei Jahre bei Männern und vier bei Frauen.

Tabelle 5 gibt eine Übersicht der 39 Sektionsfälle mit metachroner Multiplizität. Zur Verdeutlichung wurde zwischen Doppel- bzw. Drei- und Vierfachmalignomen unterschieden.
Mit zeitlichem Abstand vom Erstmalignom lagen 32 Doppel-, 6 Dreifach- und ein Vierfachmalignom vor.
Das kürzeste Intervall lag bei 11 Monaten, das längste betrug 48 Jahre.

Über 60 % der Folgemalignome traten innerhalb einer Zeitspanne von 10 Jahren auf; also in einem Abstand, in dem auch mit dem Auftreten eines Rezidivs bzw. Metastasen des Primärtumors zu rechnen ist. Im Mittel betrug das Intervall zwischen Erst- und Zweitmalignom 10,2 Jahre.

Bei einem länger als 10 Jahre dauernden Intervall sind vorwiegend Frauen anzutreffen.

Häufigster Ersttumor war bei Frauen in über 80 % der Fälle ein Mamma- oder Uteruskarzinom, unter den Zweittumoren waren hier die Malignome des Ovars, des Dickdarms und die Leukosen häufig.

Infolge der geringeren Zahl der metachronen Fälle beim Mann ist die Unterscheidung zwischen Erst- und Zweitmalignomhäufigkeit nicht so deutlich: Larynxkarzinom häufiger Ersttumor, Bronchial- und Leberkarzinom Zweittumor.

Vergleicht man das Durchschnittsalter und die Häufigkeit der einzelnen Tumorlokalisationen bei Solitär- und Mehrfachmalignomen miteinander (Tabelle 8), so stellt man folgende Unterschiede fest:

1) In der Gruppe der Mehrfachmalignome war das Dickdarmkarzinom der häufigste Tumor, gefolgt von Malignomen der Mamma, des Uterus, der Niere, der Prostata, der Bronchien und des Magens. Die Leukosen folgen an 8. Stelle.
2) Die Reihenfolge unter den solitären Malignomen ist eine andere. Hier steht das Magenkarzinom an erster Stelle. Es folgen die Tumoren von Bronchien, Gehirn, Uterus, die Leukosen, Dickdarm, Ovar und Mamma.
3) Verstorbene mit Mehrfachmalignomen sind im Mittel 11 Jahre älter als solche mit nur einem Tumor. In keinem Fall übersteigt das Durchschnittsalter der verschiedenen Tumorlokalisationen bei den Solitärmalignomen das der entsprechenden mit Mehrfachmalignomen.

Nach Geschlechtern getrennt ergibt sich folgende Reihung:

Männer

bei solit.Mal.: Bronchien, Magen, Dickdarm
Mehrfach. : Prostata, Bronchien, Dickdarm, Niere

Frauen

bei solit.Mal.: Uterus, Ovar, Mamma
Mehrfach. : Mamma, Uterus, Dickdarm, Ovar

Die Hirntumoren bleiben hier aus den eingangs erwähnten Gründen unberücksichtigt.

Sarkome fanden sich sowohl unter den Solitär- als auch unter Mehrfachmalignomen nur selten.

Bei 39 (33 %) der 118 Patienten mit Mehrfachmalignomen wurden alle vorhandenen Tumoren klinisch diagnostiziert. Bei 11 Verstorbenen war kein Tumor bekannt. In Fällen mit metachroner Multiplizität wurden 4 mal häufiger sämtliche Malignome diagnostiziert als bei synchronem Auftreten (Tab. 9).

Aus Tabelle 10 ist zu ersehen, daß im wesentlichen die Tumoren der Patienten mit Mehrfachmalignomen klinisch bekannt waren, die einer Untersuchung gut zugänglich sind, wie die Hämoblastosen, die Genitaltumoren und die Malignome der Verdauungswege mit Ausnahme des Dünndarms.

Häufiger erst autoptisch entdeckt wurden die Malignome von Prostata, Niere, Leber, Gallenwege, Pankreas und Dünndarm.

Insgesamt wurden 155 (63 %) der 247 malignen Tumoren vorher diagnostiziert.

Unter 118 Mehrfachmalignomen finden sich in 108 Fälle Kombinationen von Doppelmalignomen, davon bei Männern 63 und bei Frauen 45. Die Organverteilung ist ersichtlich aus den Tabellen 11 und 12.

Wegen der kleinen Zahl der Syntropien wurde in Tabelle 13 eine Übersicht der häufigsten Kombinationen für beide Geschlechter gemeinsam angeführt.

Darin sind die Syntropien häufig, bei denen die Organe einzeln ebenfalls häufig Sitz maligner Tumoren sind, etwa:

a) Prostata -Dickdarm beim Mann,
b) Mamma -Dickdarm bei der Frau.

Diese Aussage wird noch deutlicher durch die in Tabelle 14 aufgeführten Fälle mit 9 Dreifach- und 1 Vierfachtumor.
Eine Ausnahme bildet die vier mal aufgetretene Kombination von Dickdarm - Schilddrüse, denn Tumoren der Schilddrüse fanden sich nur in 8 Fällen bei Patienten mit Mehrfachmalignomen.

Selten ist gemeinsames Auftreten von Malignomen des Magens und der Bronchien obwohl jedes für sich häufig ist. Nur in einem Fall trat diese Syntropie auf.

Nie wurde die Kombination Magen-Dickdarm beobachtet.

Unter den Hämoblastosen ist die Leukämie gehäuft mit einem Zweitmalignom verbunden.

Non-Hodgkin-Lymphome sind selten an der Bildung von Mehrfachtumoren beteiligt, noch seltener Hodgkin-Lymphome.

Einzelergebnisse ergeben sich aus den Tabellen 15 - 22.

Diese sollen an zwei Beispielen erläutert werden:

In der nächstfolgenden Tabelle 15 finden sich die mit einem Mammakarzinom (Mamma = Tumor A) kombinierten Tumoren der Häufigkeit nach geordnet.

Die mit MAMMA kombinierten Malignome (insgesamt 21) werden, wenn sie als Doppelmalignome vorliegen mit Tumor B bezeichnet, entsprechend als Dreifachmalignome mit Tumor B + C und bei Vierfachmalignomen mit Tumor B + C + D.

Zusätzlich soll mit der Bezeichnung Tumor A = Mamma hervorgehoben werden, ob bei den metachronen Fällen das Mammakarzinom als Erst-, Zweit- oder Dritt-Tumor vorlag.

Beispiel 1)

Die Kombination MAMMA-DICKDARM trat unter den Doppeltumoren (Tumor B) insgesamt dreimal beim weiblichen Geschlecht auf. Diese Syntropie lag nie synchron, sondern nur metachron vor.
In diesen drei Fällen war der Mammatumor jeweils Ersttumor (also: A A A).

Diese drei Kombinationen von Mamma- mit Dickdarmkarzinom waren nur in zwei Fällen klinisch bekannt; im dritten Fall wurde nur einer von beiden Tumoren diagnostiziert:
Tumor A = Mammakarzinom.
Metastasiert hatte in allen drei Fällen von Mamma- und Dickdarmtumoren einmal Tumor B = Dickdarmkarzinom.

Beispiel 2)

Die Kombination von Mamma mit Uterus (Tumor B) und Magen (Tumor C) als Dreifachtumor trat einmal metachron auf. In dieser Kombination war das Mammakarzinom als zweiter Tumor nach dem Uterustumor aufgetreten. Diese Kombination blieb klinisch unbekannt, denn diagnosti-

ziert wurden Tumor A + B nicht aber das Magenkarzinom = Tumor C. Metastasiert hatte das Magenkarzinom, das autoptisch festgestellt wurde.

Festzuhalten ist im einzelnen:

Mamma-Ca: Mehrfachmalignome mit Mammakarzinom fanden sich in 21 Fällen, davon 16 mal bei Doppelmalignomen und 4 bzw. 1 mal bei Drei- und Vierfachmalignomen.
Die Verteilung geht aus Tabelle 15 hervor.
Ein Malignom der männlichen Brust trat nicht auf.
Unter den 13 metachronen Fällen war das Mammakarzinom 10 mal (77 %) Ersttumor.
Bei den 10 Fällen, in denen die Kombinationen klinisch unbekannt blieben, wurde 8 mal der Mammatumor diagnostiziert. In 5 Fällen metastasierte das Mammakarzinom.
Die Kombination Mamma- und Genitaltumor lag 9 mal vor. Bilateraler Tumorbefall der Mamma wurde 1 mal metachron beobachtet.

Uterus-Ca: Tumoren des Uterus waren 19 mal unter den multiplen primären malignen Tumoren zu finden, darunter 4 mal bei Dreifachtumoren, siehe Tabelle 16. In allen 13 metachronen Fällen war das Uterusmalignom Ersttumor. Zusätzliche Tumoren des Ovars fanden sich in 5 Fällen (26 %), davon 1 mal gleichzeitig und 4 mal in Folge. Ein erneuter Uterustumor und ein Karzinom der Vagina traten je 1 mal nach Behandlung eines Uteruskarzinom auf.
In 6 der 9 nicht bekannten Kombinationen wurde ein Uterusmalignom diagnostiziert. In nur zwei Fällen lagen metastasierte Uterustumoren vor.

Bronchial-Ca: Unter den Mehrfachmalignomen fanden sich 14 Bronchialkarzinome, davon 2 mal bei Dreifachtumoren. Die Verteilung ergibt sich aus Tabelle 17.
In 2 Fällen (14 %) war das weibliche Geschlecht beteiligt. Gleichzeitiges Vorliegen mit anderen Malignomen wurde 9 mal festgestellt. In beiden Fällen mit Dreifach-Tumor war das Bronchial-Ca Drittumor.
Blieb die Kombination klinisch unbekannt, wurde nur in 4 von 9 Fällen die Diagnose eines Bronchialtumors gestellt. Bei der Sektion lagen

von 14 Bronchialtumoren 10 (71 %) in metastasierter Form vor.

Prostata-Ca: Prostatakarzinome waren 17 mal an der Bildung von Doppelmalignomen beteiligt, davon nur 1 mal metachron. Die Verteilung ist zu ersehen aus Tabelle 18. Die Syntropie mit Prostatatumoren blieb häufig (in 82 % der Fälle) klinisch unbekannt.
In den 4 Fällen, in denen das Prostatamalignom metastasiert hatte, wurde es 3 mal diagnostiziert.

Magen-Ca: Ein Magentumor fand sich 12 mal bei Doppel- und einmal bei Dreifachtumoren.
Der Tabelle 19 ist die Verteilung zu entnehmen.
In 4 von 5 Fällen war das Magenkarzinom bei metachroner Multiplizität Zweit- bzw. Drittmalignom. Unter den 10 nicht bekannten Syntropien war 7 mal das Magenkarzinom diagnostiziert worden.
In 6 Fällen hatte das Magenkarzinom metastasiert. Nie wurde das Vorkommen von Magen- und Dickdarmkarzinom bei einem Patienten beobachtet.
Einmal lag ein Magenkarzinom gemeinsam mit einem maligne entarteten Dünndarmpolypen vor.

Dickdarm-Ca: Das Dickdarmkarzinom war am häufigsten unter den Mehrfachtumoren vertreten, nämlich 23 mal unter den Doppelmalignomen und einmal bei Vierfachtumoren. Die gefundenen Syntropien sind der Tabelle 20 zu entnehmen.
Dickdarmtumoren traten bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf.
In keinem der 4 Fälle mit Schilddrüsenkarzinom war ein Dickdarmtumor bekannt.
Einmal fand sich zusätzlich zu einem Dickdarmkarzinom ein maligne entarteter Polyp des Dickdarms.
Lediglich 8 Kombinationen waren den Klinikern bekannt, in den übrigen 16 Fällen wurde das Dickdarmkarzinom 8 mal diagnostiziert.
In 9 Fällen hatte das Dickdarmkarzinom metastasiert.

Nieren-Ca: Kombinationen mit einem Nierentumor wurden unter 18 Fällen 17 mal mit Doppeltumoren und einmal mit Dreifachtumoren beobachtet.
Diese sind der Tabelle 21 zu entnehmen.

Die Kombinationen lagen fast ausnahmslos synchron vor und wurden klinisch nicht diagnostiziert.
Insgesamt wurde lediglich in 4 Fällen ein Nierentumor klinisch festgestellt. Ebenso oft hatte er metastasiert.

Leukosen: Leukosen waren in 13 Fällen ausschließlich unter Doppelmalignomen zu finden (5 AML, 7 CLL, 1 CML). Die Verteilung der Leukosen insgesamt ist der Tabelle 22 zu entnehmen.
In 6 von 7 synchronen Fällen war die CLL an der Bildung von Mehrfachmalignomen beteiligt.
Bei allen 6 metachronen Kombinationen waren die Leukosen jeweils Zweitneoplasien, darunter 5 mal die AML.
In 2 von 5 klinisch unbekannten Syntropien wurden Leukosen diagnostiziert.

3.1. Tabellen (1 bis 22)

JAHR	ANZAHL DER AUTOPSIEN	ANZAHL DER MAL. TUMOREN IN %	ANZAHL DER MAL. MEHRFACHTU. IN %
1968	1084	370 = 34,1 %	6 = 1,6 %
1969	1090	343 = 31,5 %	6 = 1,7 %
1970	951	263 = 27,6 %	13 = 4,9 %
1971	925	273 = 29,5 %	8 = 2,9 %
1972	910	271 = 29,8 %	8 = 2,9 %
1973	876	266 = 30,4 %	13 = 4,9 %
1974	793	249 = 31,4 %	8 = 3,2 %
1975	943	311 = 33,0 %	20 = 6,4 %
1976	791	283 = 35,8 %	18 = 6,4 %
1977	796	261 = 32,8 %	18 = 6,9 %
TOTAL	9159	2890 31,5 %	118 4,1 %

1968-1977

	SEKTIONEN	MAL.TUMOREN	MEHRF.-TU.
	9159[x]	2890 (31,5 %)	118 (4,1 %)
$\bar{X}$ ALTER	53,1[y]	57,5	68,6 Jahre

1968-1972

	SEKTIONEN	MAL.TUMOREN	MEHRF.-TU.
	4960[x]	1520 (30,6 %)	41 (2,7 %)
$\bar{X}$ ALTER	51,0[y]	56,0	70,2 Jahre

1973-1977

	SEKTIONEN	MAL.TUMOREN	MEHRF.-TU.
	4199[x]	1370 (32,6 %)	77 (5,6 %)
$\bar{X}$ ALTER	55,1[y]	58,9	67,8 Jahre

[x] mit 1817 Früh- und Totgeb.
(1968-72 = 1106 / 1973-77 = 711)

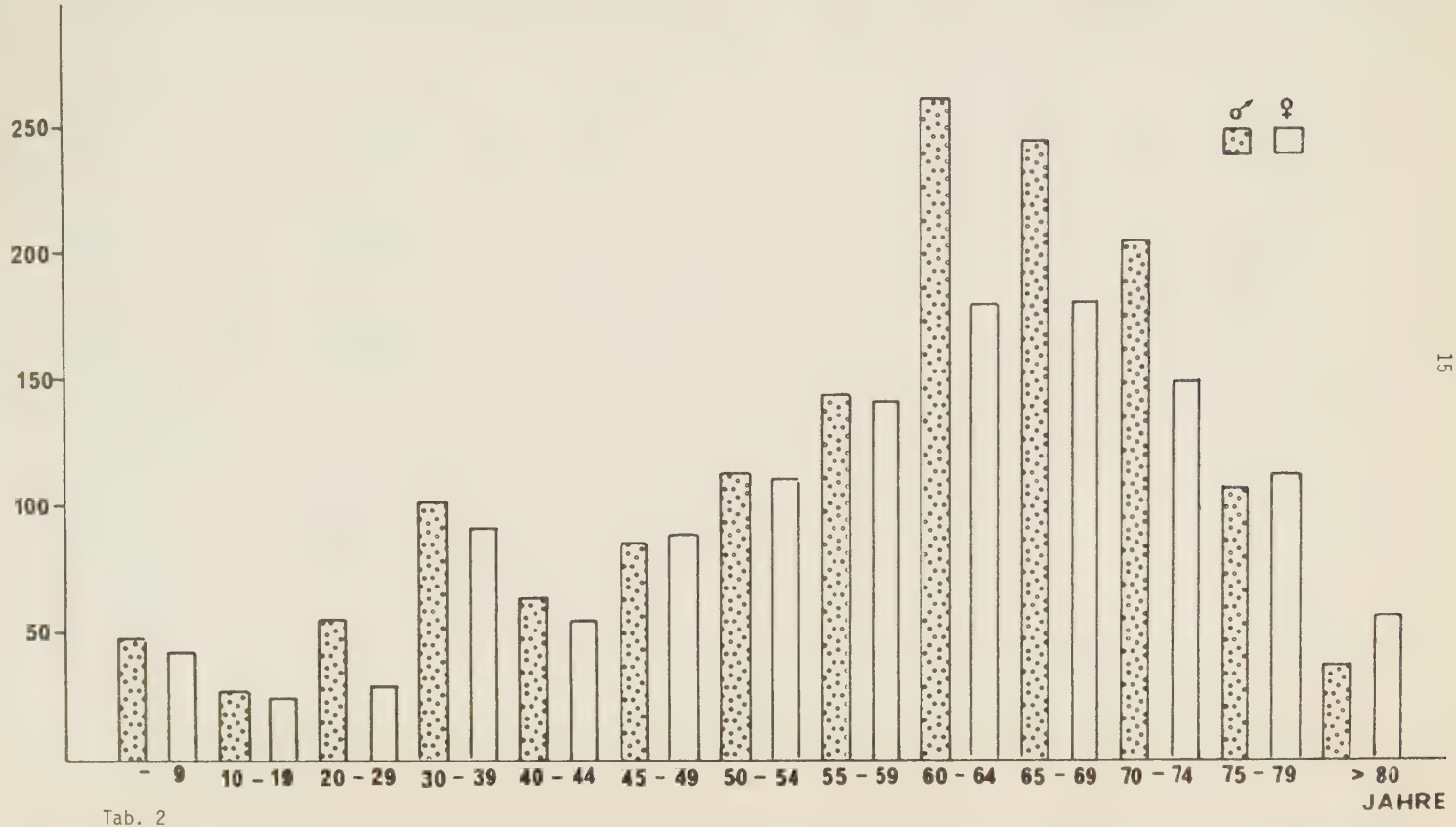
[y] ohne Früh- und Totgeb.

Tab. 1: Häufigkeit von mal.Tumoren und Mehrfachmalignomen im Sektionsgut der Jahre 1968 - 1977, rechts: Aufteilung in 5-Jahresgruppen und Angabe des Durchschnittsalters ($\bar{X}$).

ALTERSVERTEILUNG DER SEKTIONSFÄLLE MIT EINFACHEN MALIGNOMEN (n = 2772)

♂ = 1506

♀ = 1266

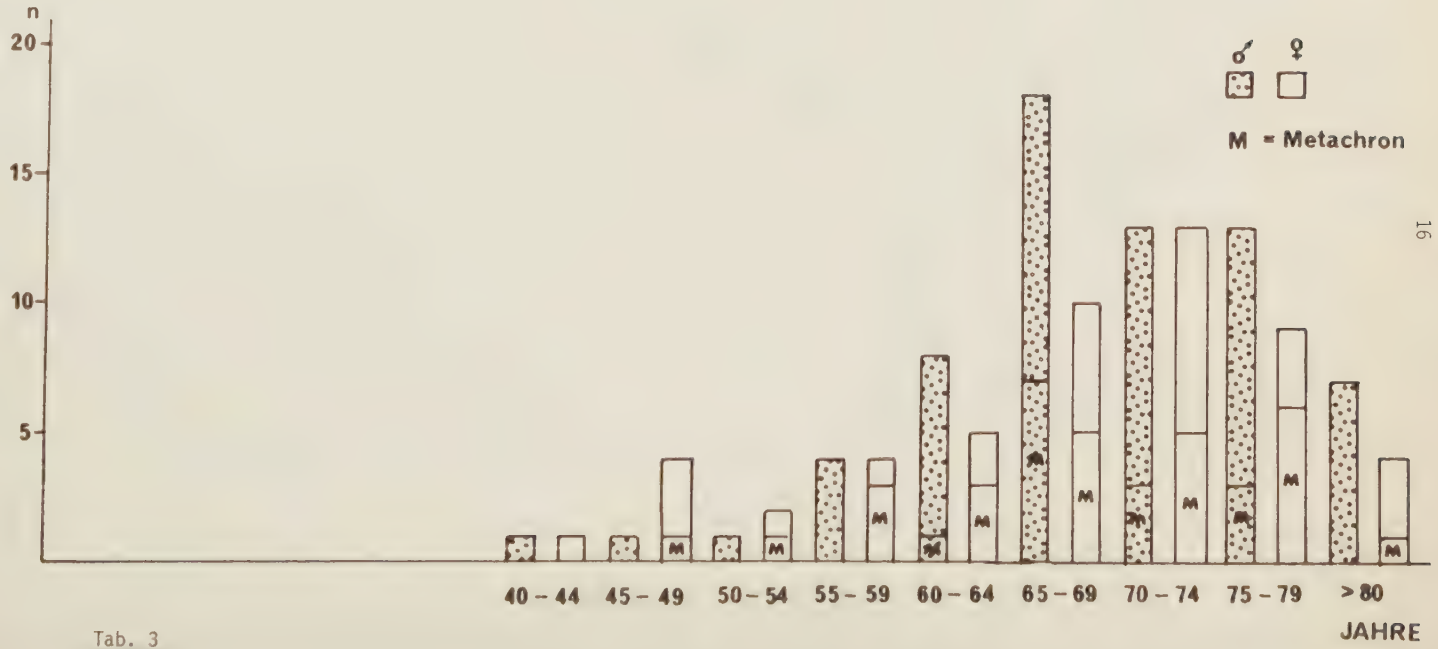


Tab. 2

ALTERSVERTEILUNG DER SEKTIONSFÄLLE MIT MULTIPLEN PRIMÄREN MALIGNEN TUMOREN (n = 118)

♂ = 66 Fälle (52 synchron, 14 metachron)

♀ = 52 Fälle (27 synchron, 25 metachron)



Tab. 3

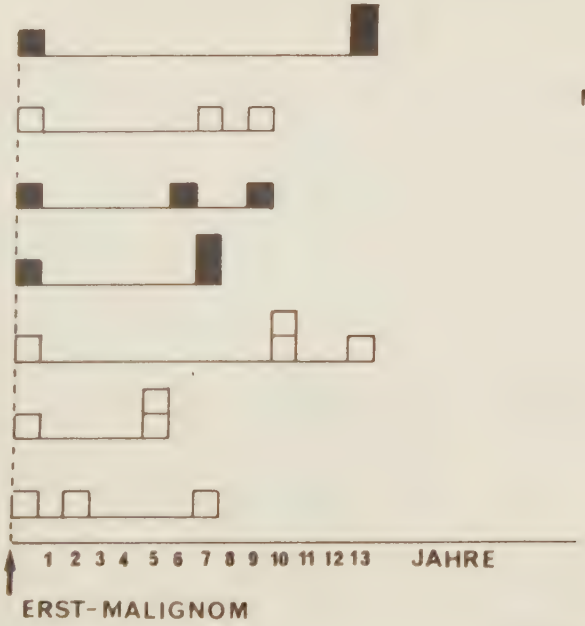
DURCHSCHNITTSALTER DER PATIENTEN MIT SYN- UND METACHRONEN MEHRFACHMALIGNOMEN

(n = 118)

	MÄNNLICH			WEIBLICH		
SYNCHRON	X̄ ALTER	ALTERSBREITE	ANZAHL	X̄ ALTER	ALTERSBREITE	ANZAHL
	69,4	41-86	52	67,1	40-87	27
METACHRON	70,1		14	67,6		25
ERSTTUMOR	59,1	12-75		55,4	33-77	
ZWEITTUMOR	69,8	60-78		64,5	48-80	
DRITTTUMOR	71,7	69-74		68,5	59-76	
			VIERTTUMOR 74		(1 Fall)	
		TOTAL 66			TOTAL 52	

Tab. 4

ZEITLICHES AUFTRETEN DER MALIGNOME BEI 39 SEKTIONSFÄLLEN MIT METACHRONER MULTIPLIZITÄT



METACHRONE DREI- (n = 6) UND VIERFACH (n = 1) MALIGNOME

■ = ♂ = 3 FÄLLE

□ = ♀ = 4 FÄLLE

METACHRONE DOPPEL- MALIGNOME (n = 32)

■ = ♂ = 11 FÄLLE

□ = ♀ = 21 FÄLLE

118 Patienten mit Mehrfachmalignomen

Mehrfachmalignome		Männer	Frauen
Doppel	108	63	45
Dreifach	9	3	6
Vierfach	1		1
Total		66	52
synchron	79 (67 %)	52	27
metachron	39 (33 %)	14	25
$\bar{X}$ Alter	68,6	69,6	67,4 Jahre

Tab. 6

Bei 118 Patienten mit Mehrfachmalignomen fanden sich insgesamt 247 Malignome, davon hatten 77 (31,2 %) metastasiert

Mehrfachmalignome		Malignome insgesamt	metastasiert
synchron	79	161	54 (33,5 %)
metachron	39	86	23 (26,7 %)
Total	118	247	77 (31,2 %)

Tab. 7

$\bar{X}$ ALTER UND HÄUFIGKEIT DER SOLITÄR- UND MEHRFACHMALIGNOME

ORGAN	SOLITÄRE MALIGNOME n=2772	%	$\bar{X}$ ALTER	118 MEHRFACHMALIGNOME MIT INSG. 247 TUMOREN n=247	%	$\bar{X}$ ALTER
DICKDARM	6) 210	7,6	64,9	1) 25	10,1	70,1
MAMMA	8) 133	4,8	54,1	2) 22	8,9	65,5
UTERUS	4) 236	8,5	59,5	3) 20	8,1	67,2
NIERE	13) 66	2,4	59,8	4) 19	7,7	64,8
PROSTATA	15) 43	1,5	71,0	5) 17	6,9	74,5
BRONCHIEN	2) 275	9,9	62,7	6) 14	5,6	71,1
MAGEN	1) 285	10,3	64,3	7) 13	5,2	73,7
LEUKOSEN	5) 212	7,6	41,8	8) 13	5,2	64,9
OVAR	7) 134	4,8	58,9	9) 10	4,0	66,1
LEBER	11) 69	2,5	56,9	10) 9	3,6	67,8
NON H.LYMPH.	9) 117	4,2	55,4	11) 8	3,2	70,5
SCHILDDRÜSE	16) 42	1,5	64,5	12) 8	3,2	71,1
DÜNNDARM	22) 8	0,3	53,3	13) 8	3,2	60,8
LARYNX	17) 41	1,5	63,5	14) 7	2,8	69,2
PANKREAS	10) 82	2,9	63,7	15) 6	2,4	71,0
ÖSOPHAGUS	18) 38	1,4	56,9	16) 5	2,0	69,8
GEHIRN	3) 250	9,0	42,6	17) 4	1,6	57,7
GALLENWEGE	14) 53	1,9	59,0	18) 4	1,6	66,5
PLASMOCYTOM	19) 36	1,3	64,2	19) 4	1,6	65,0
M.HODGKIN	12) 68	2,4	42,5	20) 3	1,2	60,7
PHARYNX	20) 25	0,9	58,3	21) 3	1,2	68,3
VULVA	21) 20	0,7	71,3	22) 3	1,2	79,3
UNKLARES ORGAN	27	1,0	-	2	0,8	-
ÜBRIGE	199	7,2	-	21	8,5	-
TOTAL	2772	100	56,7	247	100	67,7

Tab. 8

Klinische Vordiagnose bei 118 Patienten mit Mehrfachmalignomen. In 33 % der Fälle wurden sämtliche bei einem Patienten vorhandene Tumoren diagnostiziert.

synchron :	11 x	kein Tumor bekannt	(14 %)
(n=79)	13 x	alle Tumoren bekannt	(16,5 %)
	55 x	ein Tumor bekannt	(69,5 %)
metachron:	13 x	Folgetumor nicht bekannt	(33,3 %)
(n=39)	26 x	alle Tumoren bekannt	(66,7 %)

Tab. 9

Klinische Vordiagnose bei 118 Patienten mit Mehrfach-malignomen (insgesamt bei 247 Malignomen)

ORGAN	GES.	KLIN. UNBEKANNT		KLIN. BEKANNT	
DICKDARM	25	11		14	56 %
MAMMA	22	2		20	91 %
UTERUS	20	3		17	85 %
NIERE	19	15	79 %	4	
PROSTATA	17	12	70 %	5	
BRONCHIEN	14	6		8	57 %
MAGEN	13	3		10	77 %
LEUKOSEN	13	3		10	77 %
OVAR	10	2		8	80 %
LEBER	9	8	89 %	1	
NON H.LYMPH.	8	1		7	87 %
SCHILDDRÜSE	8	2		6	75 %
DÜNNDARM	8	7	87 %	1	
LARYNX	7	1		6	86 %
PANKREAS	6	4	66 %	2	
ÖSOPHAGUS	5	-		5	100 %
GALLENWEGE	4	3	75 %	1	
PLASMOCYTOM	4	-		4	100 %
GEHIRN	4	1		3	75 %
M.HODGKIN	3	1		2	66 %
VULVA	3	-		3	100 %
PHARYNX	3	-		3	100 %
HAUT	3	-		3	100 %
ÜBRIGE	19	5		12	
TOTAL	247	92	37,3 %	155	62,7 %

Tab. 10

	PHARYNX	LARYNX	BRONCHIEN	PROSTATA	MAGEN	DÜNNDARM	DICKDARM	LEBER	SCHILDDRÜSE	NIERE	LEUKÖSE	NON H.LYMPHOM	MAL.HAEM.SYST.ERK.x)	MAL.HISTIOZYTOM	KIEFERHÖHLE	HODEN	THYMUS	HARNBLASE
LIPPE						1												
LARYNX	1							2										
LEBER											1							1
PROSTATA								2	1		1	1		1	1			
OESOPHAGUS						1			1	2								
MAGEN	1		1	2		1				1								
DICKDARM				3					2		2						1	
GALLENWEGE				1						1								
PANKREAS				1	1	1						1						
NIERE				1			1		1		1					1		
BRONCHIEN				1		1	2			1		2					1	
GEHIRN							1					1						
M.HODGKIN										1			1					
HAUT											1							
PLASMOCYTOM	1	1	1								1							
NIERENBECKEN					1													
PL.MESOTHEL		1		1														
ANUS											1							
TOTAL 63	3	2	2	10	2	5	4	4	5	6	8	5	1	1	1	1	2	1

Tab. 11: KOMBINATIONEN VON DOPPELMALIGNOMEN
Männer (n = 63)

x) maligne haematopoetische Systemerkrankung

	MAMMA	OVAR	UTERUS	CA/SARK KL.BECKEN[x]	VULVA	DUNNDARM	DICKDARM	LEBER	SCHILDDRÜSE	NIERE	LEUKOSE	NON H.LYMPHOM	MAL.HAEM.SYST.ERKR.	SPEICHELDRÜSE	HAEMANGIOPERICYTOM
MAMMA		1	2	1			3			3		2	1		
OVAR											1				
UTERUS		3	1	1		1					2				
VAGINA			1												
VULVA						1									
MAGEN	2		1		1										
DICKDARM			2				1		2		1				
GALLENWEGE							1								1
PANKREAS			1												
NIERE										1	1				
BRONCHIEN									1					1	
GEHIRN	1									1					
M.HODGKIN								1							
HAUT							1								
TOTAL 45	3	4	8	2	1	2	6	1	3	5	5	2	1	1	1

Tab. 12: KOMBINATIONEN VON DOPPELMALIGNOMEN
FRAUEN (n = 45)

x) In zwei Fällen, einmal mit einem Karzinom und einmal mit einem Sarkom, jeweils im kleinen Becken, konnte nicht eindeutig zwischen Uterus und Ovar unterschieden werden.

HÄUFIGSTE ORGANSYNTROPIEN BEI DOPPELMALIGNOMEN
MIT ANGABE DES $\bar{X}$ ALTERS

n	ORGANSYNTROPIE	$\bar{X}$ ALTER	
4	DICKDARM - SCHILDDRÜSE	69,0	70,2
3	DICKDARM - PROSTATA	74,7	
3	DICKDARM - MAMMA	64,7	
3	DICKDARM - LEUKOSE	72,4	
3	UTERUS - OVAR	67,0	
3	MAMMA - NIERE	54,0	

Tab. 13

DREIFACHTUMOREN (n = 9)

	ALTER	SEX	1. TU	2. TU	3. TU
a) metachron	69	M	LARYNX (1960)	LARYNX (1966)	BRONCHIEN (1970)
	74	M	HARNBLASE (1963)	DONNDARM (1970)	BRONCHIEN (1970)
	68	W	UTERUS (1964)	MAMMA (1966)	MAGEN (1971)
	72	M	OESOPHAGUS (1960)	NON H.LYMPHOM (1973)	LEBER (1973)
	59	W	UTERUS (1968)	OVAR (1976)	NIERE (1976)
	76	W	UTERUS (1968)	MAMMA (1975)	LEBER (1976)
b) synchron	63	W	OVAR	MAMMA	UTERUS
	72	W	OVAR	VULVA	HAUT
	75	W	OVAR	MAMMA	PANKREAS

VIERFACHTUMOR (n = 1)

	1. TU	2. TU u. 3. TU	4. TU
74 Jahre:	MAMMA LI. (1962)	OVAR + DICKD. (1972)	MAMMA RE. (1974)

Tab. 14:

ORGANAUFSCHLÜSSELUNG DER n=9 DREIFACHTUMOREN, AUFGETEILT IN META- UND SYCHRONE TUMOREN, UND DES EINEN FALLES MIT VIERFACHTUMOR.

BEI DEN METACHRONEN FÄLLEN WURDEN ZUSÄTZLICH ZEITANGABEN AUFGEFÜHRT.

Tabellen 15 - 22:

Aufschlüsselung der häufigsten Mehrfachmalignome hinsichtlich

der Organlokalisation,

des Geschlechts,

der Unterscheidung in syn- und metachronem Auftreten,

der klinischen Vordiagnosen und

der Metastasierungshäufigkeit.

(Vergleiche dazu die Erklärung im Text S. 9)

TUMOR A (MAMMA) – Kombiniert mit TUMOR B	Gesamt	♂	♀	Synchron	Metachron	TUMOR A (MAMMA) Ersttu	Zweittu	Kombination klin. bekannt	diagnostizierter Tumor	metastasierter Tumor
DOPPEL TU										
DICKDARM	3		3		3	AAA		2	A	B
NIERE	3		3	2	1	A		-	AAA	AAB
MAGEN	2		2	1	1	A		1	B	ABB
NON H.LYMPHOM	2		2		2	AA		2		
UTERUS	2		2	1	1		A	2		A
OVAR	1		1		1	A		-	A	B
SARKOM I. KL. BECKEN	1		1		1	A		1		
GEHIRN	1		1	1				1		
MAL. HAEM. SYST. ERKR.	1		1	1				1		A
	16		16	6	10	9	1	10	5xA 1xB	5xA 5xB
KOMB. MIT TUMOR B+C							3.TU			
DREIFACH TU										
UTERUS + MAGEN	1		1		1		A	-	AB	C
OVAR + UTERUS	1		1	1				-	AB	B
OVAR + PANKR.	1		1	1				-	B	
UTERUS + LEBER	1		1		1		A	-	AB	C
KOMB. MIT TUMOR B+C+D							4.TU			
VIERFACH TU										
OVAR + DICKDARM + MAMMA	1		1		1	A		1		D
	21		21	8	13	10	3	11	8xA 5xB	5xA 6xB 2xC 1xD

Tab. 15

TUMOR A UTERUS kombiniert mit TUMOR B	Gesamt	♂	♀	Synchron	Metachron	TUMOR A UTERUS Ersttu	 Zweittu	Kombination klin. bekannt	diagnostizierter Tumor	metastasierter Tumor
DOPPEL TU										
OVAR	3		3		3	AAA		1	AA	BB
MAMMA	2		2	1	1	A		2		B
DICKDARM	2		2	2				1	-	AA BB
LEUKOSE	2		2	1	1	A		1	B	
CA.I.KL.BECKEN	1		1		1	A		1		B
UTERUS	1		1		1	A		1		B
VAGINA	1		1		1	A		1		B
MAGEN	1		1		1	A		1		
DONNDARM	1		1	1				-	A	
PANKREAS	1		1		1	A		1		B
	15		15	5	10	10		10	3xA 1xB	2xA 9xB
KOMB. MIT TUMOR B+C										
DREIFACH TU							3.TU			
MAMMA + MAGEN	1		1		1	A		-	AB	C
OVAR + MAMMA	1		1	1				-	BC	B
OVAR + NIERE	1		1		1	A		-	AB	B
MAMMA + LEBER	1		1		1	A		-	AB	C
TOTAL	19		19	6	13	13		10	6xA 5xB 1xC	2xA 1xB 2xC

Tab. 16

TUMOR A – BRONCHIEN Kombiniert mit TUMOR B	Gesamt	♂	♀	Synchron	Metachron	TUMOR A – BRONCHIEN: Ersttu	Zweittu	Kombination klin. bekannt	diagnostizierter Tumor	metastasierter Tumor
DOPPEL TU										
DICKDARM	2	2		1	1		A	1	-	AAB
NON H.LYMPHOM	2	2		1	1	A		1	A	A
DÜNNDARM	1	1		1				-	B	B
SCHILDDRÜSE	1		1	1				-	A	
PROSTATA	1	1			1		A	1		A
PLASMOCYTOM	1	1		1				1		A
MAGEN	1	1		1				-	B	A
NIERE	1	1		1				-	A	A
THYMUS	1	1		1				-	A	A
SPEICHELDRÜSE	1		1	1				-	-	
	12	10	2	9	3	1	2	4	4xA 2xB	8xA 2xB
KOMB. MIT TUMOR B+C							3.TU			
DREIFACH TU										
LARYNX + LARYNX	1	1			1		A	-	BC	A
HARNBLASE + DÜNNDARM	1	1			1		A	-	B	A
	14	12	2	9	5	1	2	4	4xA 4xB	10xA 2xB

Tab. 17

TUMOR A PROSTATA Kombiniert mit TUMOR B	Gesamt	♂	♀	Synchron	Metachron	TUMOR A PROSTATA Erst tu	TUMOR A PROSTATA Zweit tu	Kombination klin. bekannt	diagnostizierter Tumor	metastasierter Tumor
DOPPEL TU										
DICKDARM	3	3		3				-	BBB	B
MAGEN	2	2		2				-	BB	B
LEBER	2	2		2				-	AB	AA
PANKREAS	1	1		1				-	-	B
GALLENWEGE	1	1		1				-	A	A
SCHILDDRÜSE	1	1		1				-	B	B
LEUKOSE	1	1		1				1		A
NON H.LYMPHOM	1	1		1				-	B	
MAL. HISTIOCYTOM	1	1		1				-	-	
BRONCHIEN	1	1			1	A		1		B
KIEFERHÖHLE	1	1		1				1		
NIERE	1	1		1				-	B	B
PL. MESOTHEL	1	1		1				-	B	B
	17	17		16	1	1		3	2xA 10xB	4xA 7xB

Tab. 18

TUMOR A (MAGEN) – Kombiniert mit TUMOR B	Gesamt	♂	♀	Synchron	Metachron	TUMOR A (MAGEN) Ersttu	TUMOR A (MAGEN) Zweittu	Kombination klin. bekannt	diagnostizierter Tumor	metastasierter Tumor
DOPPEL TU										
PROSTATA	2	2		2				-	AA	A
MAMMA	2		2	1	1		A	1	A	AAB
UTERUS	1		1		1		A	1		
VULVA	1		1	1				-	B	AB
PHARYNX	1	1			1		A	1		
BRONCHIEN	1	1		1				-	A	B
NIERE	1	1		1				-	A	A
NIERENBECKEN	1	1		1				-	-	
PANKREAS	1	1			1	A		-	A	
DONNDARM	1	1		1				-	A	
	12	8	4	8	4	1	3	3	7xA 1xB	5xA 3xB
KOMB. MIT TUMOR B+C							3.TU			
DREIFACH TU										
UTERUS + MAMMA	1		1		1		A	-	BC	A
	13	8	5	8	5	1	3 1	3	7xA 1xB 1xC	6xA 3xB

Tab. 19

TUMOR A (DICKDARM) – Kombiniert mit TUMOR B	Gesamt	♂	♀	Synchron	Metachron	TUMOR A (DICKDARM) Ersttu	Zweittu		Kombination klin. bekannt	diagnostizierter Tumor	metastasierter Tumor
DOPPEL TU											
SCHILDDRÜSE	4	2	2	3	1		A		-	BBBB	AABBB
PROSTATA	3	3		3					-	AAA	A
MAMMA	3		3		3		AAA		2	B	A
LEUKOSE	3	2	1	1	2	AA			3		A
UTERUS	2		2	2					1	-	AABB
BRONCHIEN	2	2		1	1	A			1	-	ABB
GALLENWEGE	1		1	1					-	A	-
NIERE	1	1		1					-	-	-
GEHIRN	1	1		1					-	B	-
DICKDARM	1		1	1					-	A	A
THYMUS	1	1		1					-	A	-
HAUT	1	1	1						-	B	B
	23	12	11	16	7	3	4		7	6xA 7xB	9xA 8xB
KOMB. MIT TUMOR B+C+D								3.TU			
VIERFACH TU											
MAMMA + OVAR + MAMMA	1		1		1			A	1		D
	24	12	12	16	8	3	4	1	8	6xA 7xB	9xA 8xB 1xD

Tab. 20

TUMOR A – NIERE – Kombiniert mit TUMOR B	Gesamt	♂	♀	Synchron	Metachron	TUMOR A NIERE: Ersttu	TUMOR A NIERE: Zweittu	Kombination klin. bekannt	diagnostizierter Tumor	metastasierter Tumor
DOPPEL TU										
MAMMA	3		3	2	1		A	-	BBB	ABB
OESOPHAGUS	2	2		2				-	BB	B
LEUKOSE	2	1	1	2				-	A	A
NIERE	1		1	1				-	-	
MAGEN	1	1		1				-	B	B
DICKDARM	1	1		1				-	-	
SCHILDDRÜSE	1	1		1				-	B	B
HODEN	1	1		1				-	A	A
GEHIRN	1		1	1				-	A	
BRONCHIEN	1	1		1				-	B	B
PROSTATA	1	1		1				-	A	A
M. HODGKIN	1	1		1				-	-	
GALLENWEGE	1	1		1				-	B	B
	17	11	6	16	1		1	-	4xA 9xB	4xA 7xB
KOMB. MIT TUMOR B+C										
DREIFACH TU							3.TU			
UTERUS + OVAR	1		1		1		A	-	BC	C
	18	11	7	16	2		1 1	-	4xA 10xB 1xC	4xA 7xB 1xC

Tab. 21

TUMOR A / LEUKOSE / Kombiniert mit TUMOR B	Gesamt	♂	♀	Synchron	Metachron	TUMOR A LEUKOSE: Ersttu	TUMOR A LEUKOSE: Zweittu	Kombination klin. bekannt	diagnostizierter Tumor	metastasierter Tumor
DOPPEL TU										
DICKDARM	3	2	1	1	2		AA	3		B
NIERE	2	1	1	2				-	B	B
UTERUS	2		2	1	1		A	1	A	
OVAR	1		1		1		A	1		
PROSTATA	1	1		1				1		B
LEBER	1	1		1				-	A	
PLASMOCYTOM	1	1		1				1		
HAUT	1	1			1		A	-	B	
ANUS	1	1			1		A	1		
	13	8	5	7	6		6	8	2xA 2xB	3xB

Tab. 22

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollte die Häufigkeit von multiplen primären malignen Tumoren im Sektionsgut des Pathologischen Institutes der Universität München zwischen 1968 bis 1977 festgestellt und den möglichen Ursachen der Multiplizität nachgegangen werden.

Des weiteren interessierte die Frage, ob bestimmte Syntropien gehäuft auftreten und welche Gründe dafür verantwortlich sind.

Bei 9 159 Sektionen wurden in 2 890 Fällen (31,5 %) Malignome gefunden, davon bei 118 Verstorbenen (4,1 %) Mehrfachmalignome (66 oder 56 % Männer, 52 oder 44 % Frauen).

Diese Mehrfachtumoren teilten sich auf in 108 Doppel- und 9 Dreifachmalignome, sowie 1 Vierfachmalignom, so daß bei den 118 Verstorbenen insgesamt 247 maligne Tumoren gefunden wurden.

4.1. Vergleich: Klinik- und Sektionsstatistiken

In der Literatur werden unterschiedliche Häufigkeitsangaben über die Multiplizität maligner Tumoren gemacht. Im folgenden sollen die wesentlichen Gründe besprochen werden.
MALMIO errechnete 1959 durch Zusammenfassung der Ergebnisse von 37 Autoren folgende Durchschnittswerte (34):

Sektionen	54 299	Malignome	1 139 (2,1 %) Mehrfachtumoren
Klinik	166 519	Malignome	6 529 (3,9 %) Mehrfachtumoren
Total	220 818	Malignome	7 668 (3,5 %) Mehrfachtumoren

Demnach sind Mehrfachmalignome in Sektionsstatistiken seltener. Um alle Selektionsfaktoren auszuschließen, müßten die Bevölkerungsstrukturen, die Arbeitsschwerpunkte der Kliniken und die Sektionsfrequenzen in den Pathologischen Instituten miteinander vergleichbar sein.

GIBEL, BERNDT und SCHWARZ (1962) und BARZ H.u.D. (1977) wiesen darauf hin, daß überall dort hohe Zahlen an Mehrfachtumoren gefunden werden, wo ein ge-

häuftes Auftreten von nicht-melanotischen Hauttumoren zu beobachten ist (17, 4).

In einem Bezirk in Texas wurden zwischen 1944 und 1955 9 723 Krebskranke behandelt. 1 010 oder 10,7 % der Patienten hatten Mehrfachmalignome (32). Scheidet man die dort aus klimatischen Gründen häufigen Hautkarzinome aus, so erhält man mit 579 Fällen bzw. 6,0 % eine Zahl, die den Ergebnissen vieler Untersuchungen näherkommt. Deswegen lassen einige Autoren diese Tumoren auch wegen ihrer günstigen Prognose unberücksichtigt.

Große Unterschiede weisen auch die Sektionsfrequenzen auf. In Basel (HAGMANN, 1969) werden etwa 50 % der Verstorbenen, in der Universität Graz (BECKER, 1966) 88 % der Verstorbenen seziert (20, 5). Für Bayern errechnete EINFALT (1952) für 1950 nur eine Rate von 6,1 % (16).

Klinische Statistiken erfassen z.B. Tumoren in der Krankenvorgeschichte besser und können auch Aussagen über familiäre Tumorbelastung (z.B. bei Mammakarzinom, familiärer Polyposis coli) machen.

Ohne entsprechende klinische Angaben kann der Pathologe aus bei der Sektion gefundenen Hautnarben oder dem Zustand nach Konisation der Portio uteri nicht unbedingt auf ein geheiltes Haut- bzw. Portiokarzinom rückschließen.

Sichere Angaben über multiple Primärtumoren kann indessen nur die Autopsie erbringen. Dabei werden offensichtlich, wie auch in dieser Arbeit, von den Pathologen durchwegs strenge Kriterien angelegt.

Ein Beispiel für die klinische Unsicherheit bzw. für eine Quelle des Irrtums in der Diagnosestellung: "Mehrfachtumor" ist die Tatsache, daß Lungenmetastasen das Bild eines primären Bronchialkarzinoms imitieren können.

Bei dem in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Sektionsgut waren in 33 % von 118 Patienten mit Mehrfachtumoren sämtliche vorhandenen Tumoren klinisch diagnostiziert worden. Mit anderen Worten: von den insgesamt 247 bei diesen 118 Verstorbenen nachgewiesenen Malignomen waren 155 (63 %) klinisch bekannt gewesen. Vor allem die Tumoren von Niere, Prostata, Leber und Dünndarm wurden häufig erst autoptisch entdeckt (Tab. 9 und 10).

Im Sektionsgut des Pathologischen Institutes der Universität Basel in den

Jahren 1961 - 1965 waren von 2 876 Malignomen 75,7 % klinisch diagnostiziert worden. Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit Doppelmalignomen (57,2 %) blieb der zweite Primärtumor unbekannt (HAGMANN, 1969).

Nach OESER (1962) ist die klinische Tumordiagnostik besonders bei interner Krebslokalisation mit einer Fehlerquote zwischen 15 % und 25 % behaftet (37).

Reale Zahlen über die Häufigkeit von malignen Mehrfachtumoren lassen sich wahrscheinlich nur über eine Krebsmeldepflicht, die z.B. in der DDR seit 1952 eingeführt ist, verbunden mit einer möglichst hohen Sektionsrate, erzielen.

4.2. Vergleich von Sektionsstatistiken in der Literatur

Der Literaturübersicht (Tab. 23) ist zu entnehmen, daß zumindest im mitteleuropäischen Raum die absolute Häufigkeit zwischen 1941 (HILGERT) und 1978 (BOVET) anscheinend zugenommen hat, entsprechend der höheren Anzahl der Malignome im Sektionsgut.

Im Vergleich der beiden Sektionszeiträume 1968 - 1972 und 1973 - 1977 des Pathologischen Institutes der Universität München ist ersichtlich, daß trotz sinkender Sektionsfrequenz im Zeitraum 1973 - 1977 die Malignome um 2 % und die Mehrfachmalignome um 2,9 % zugenommen haben (Tab. 1).

Die Tabelle 23 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit von Mehrfachmalignomen in Sektionsstatistiken. Dazu im folgenden einige kommentierende Anmerkungen:

WARREN und GATES bzw. WARREN u. EHRENREICH (Boston, Harvard Cancer Commission) errechneten bei bestehendem Ersttumor ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einem Zweitmalignom. Hirntumoren wurden nicht berücksichtigt, da die Zahl der insgesamt durchgeführten Hirnsektionen zu gering war. Nach Durchsicht der amerikanischen und europäischen Literatur stellten WARREN und GATES 1932 eine wesentlich niedrigere Rate an Mehrfachtumoren in Europa fest (50, 51).

VERGLEICH DER SEKTIONSSTATISTIKEN IN DER LITERATUR

AUTOR	JAHR	ANZAHL D. AUTOPSIEN/ ZEITRAUM	ANZAHL D. MALIGNEN TUMOREN		ANZAHL DER MAL. MEHRFACHTUMOREN	
WARREN+ GATES	1932	- (1926-1931)	1078	3907	40	3,71% 5,99%
WARREN+ EHRENREICH	1944	- (1932-1943)	2829		194	6,86%
HILGERT/ ROSTOCK	1941	7815 (1929-1938)	1257	16,1 %	28	2,23%
ALBRECHT/ BASEL	1952	31630 (1921-1950)	6188	19.56%	203	3,28%
HAGMANN/ BASEL	1969	10493 (1961-1965)	2876	27,4 %	140	4,87%
V.KARGER/ KIEL	1957	8202 (1942-1951)	1400	17,07%	14	1,00%
BECKER/ GRAZ	1966	22292 (1954-1963)	5565	24,96%	89	1,6 %
WERNER/ WIEN	1974	20174 (1964-1973)	4726	23,4 %	229	4,8 %
BARZ/ DRESDEN	1977	23656 (1958-1969)	7539	31,87%	190	2,5 %
BOVET/ ZÜRICH	1978	22429 (1964-1973)	7050	31,4 %	363	5,15%
EIG.UNTERS./ MÜNCHEN	1979	9159 (1968-1977)	2890	31,55%	118	4,1 %

Tab. 23

HILGERT konnte im Sektionsgut von zehn ausgewerteten Jahrgängen keine Änderung der relativen Häufigkeit der Malignome feststellen. Besonders häufig fand er Doppeltumoren bei Hypernephromen, Ovarial- und Mammakarzinomen (24).

ALBRECHT stellte bei 8,3 % aller Träger mit Mehrfachmalignomen Fehl- oder Mißbildungen (z.B. Zwergwuchs, Nieren- und Uretermißbildungen usw.) fest. Ein Zusammenhang zwischen Fehlentwicklung embryonaler Zellen und Krebsentstehung bestand nicht. Die größte Gruppe bei den Mehrfachtumoren bildeten die Tumoren des Gastro-Intestinaltraktes. Von 21 Patienten mit Tumoren der Harnwege waren 11 Anilinarbeiter (1).

HAGMANN legte den Schwerpunkt seiner Arbeit auf die Häufigkeit und Lokalisation klinisch unbekannter Malignome im Autopsiegut. Am Beispiel der Magen- und Dickdarmkarzinome zeigte er, daß mit zunehmendem Alter die Zahl der nicht erkannten Tumoren größer wird (20).

v.KARGER untersuchte ausschließlich die Häufigkeit von multiplen Primärkarzinomen (keine Sarkome bzw. Hämoblastosen) bei verstorbenen Karzinompatienten (29).

BECKER schloß in seiner Arbeit die Lymphogranolomatosen wegen der unklaren nosologischen Position und die semimalignen Tumoren aus. 1970 erschien eine weitere Arbeit mit 163 Fällen (davon 31 ohne Sektion). Darin zieht er folgende Schlußfolgerungen:

1) Mit Ausnahme der Dickdarmkarzinomträger hat kein Krebspatient nach Heilung seines ersten Krebses ein erhöhtes Risiko, an einem zweiten Malignom zu erkranken.
2) Rund 1 % der Krebspatienten können einen zweiten Krebs erleben (5, 6).

BARZ, H. und D. untersuchten die Altersabhängigkeit der Einfach- und simultanen Doppeltumorfrequenz im Sektionsgut der Pathologie Dresden. Sie fanden, daß eine maligne Zweitneoplasie desto wahrscheinlicher wird, je höher das Lebensalter und je länger die Erkrankungsdauer der Geschwulstpatienten ist. Von den 190 verstorbenen Patienten hatten 38 metachrone Zweitneoplasien, die von den Autoren nicht berücksichtigt wurden, da deren Häufigkeit durch die längere Lebenszeit der vom ersten Krebs geheilten Patienten beeinfluß wird (4).

BOVET ermittelte die Häufigkeit der Mehrfachmalignome unter besonderer Berücksichtigung der Fälle mit Beteiligung des RES. Dabei waren Leukosen häufiger mit Zweitneoplasien kombiniert als die Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome (13).

4.3. Die Bedeutung bestimmter Faktoren für das Auftreten von multiplen primären malignen Tumoren

4.3.1. Alter

Wenn die Zunahme der durchschnittlichen Lebenserwartung das Risiko an einem Malignom zu erkranken erhöht, dann sollten Mehrfachtumoren im höheren Lebensalter auch häufiger auftreten (15, 21, 38, 49). In der vorliegenden Arbeit bestätigt sich diese Annahme.

Das Durchschnittsalter aller Malignompatienten betrug 57,5 Jahre (ohne Kinder und Jugendliche bis 15 Jahre: 60,3 Jahre).
Das mittlere Alter der Verstorbenen mit Mehrfachtumoren lag mit 68,6 Jahren (Männer 69,6, Frauen 67,4) um eine Dekade höher.
In der Altersverteilung fand sich für die Fälle mit einem malignen Tumor bei beiden Geschlechtern das Maximum zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr. Die meisten Mehrfachmalignome fanden sich dem gegenüber bei Männern und Frauen in den Altersgruppen zwischen dem 65. und 79. Lebensjahr.

In keinem Fall überstieg das Durchschnittsalter der Patienten mit verschiedenen Tumorlokalisationen bei den Solitärmalignomen das der entsprechenden mit Mehrfachmalignomen (Tab. 8).

Das höhere Durchschnittsalter von Mehrfachtumorträgern gegenüber solchen mit einem Malignom bestätigen auch die Arbeiten von H. u. D. BARZ und HILGERT mit 5,4 bzw. 5 Jahren Unterschied. H. u. D. BARZ folgerten, daß ein hohes Durchschnittsalter und/oder eine lange Dauer des Tumorleidens zum Auftreten von Mehrfachtumoren disponieren.

Hierauf weisen auch BERNDT und ROTH (1968) in einer auf klinisches Material bezogenen Arbeit hin (9).
Umgekehrt sind Doppeltumoren in jüngeren Jahren selten, besonders dann, wenn die erste Geschwulst eine ungünstige Prognose hat (z.B. Hirntumoren,

Sarkome).
Der jüngste Patient in der Literatur findet sich bei MOERTEL: 14 Monate mit einem Astrozytom und Fibromyxosarkom (36).
Im Sektionsgut des Pathologischen Institutes der Universität München trat kein Mehrfachtumor vor dem 40. Lebensjahr auf.

4.3.2. Intervall

Eine wesentliche Voraussetzung für das Auftreten von Doppeltumoren ist die Lebenserwartung nach einem erfolgreich behandeltem Erstmalignom.

Von 118 Fällen entwickelte sich neben 69 synchronen Fällen 39 mal (33 %) der Folgetumor in zeitlichem Abstand oder metachron vom Erstmalignom (Tab.5). Über 60 % der Folgemalignome tragen innerhalb einer Zeitspanne von 5 Jahren auf, also in einem Abstand, in dem auch mit dem Auftreten eines Rezidivs bzw. mit Metastasen des Primärtumors zu rechnen ist.

Im Mittel betrug das Intervall zwischen Erst- und Zweittumor 10,2 Jahre, das kürzeste war 11 Monate und das längste 48 Jahre.

MOERTEL, DOCKERTY und BAGGENSTOSS (1961) errechneten bei 1 368 Patienten der Mayo-Klinik mit metachroner Multiplizität ein Durchschnittsintervall von 6,9 Jahren (6,4 bei Männern, 7,7 bei Frauen) (35).

WERNER (1974), der die Anzahl der metachronen Mehrfachmalignome nicht erwähnte, errechnete für bei Geschlechter ein Intervall von 4,5 Jahren (52).
Bei BECKER (1970) traten die 71 erfaßten metachronen Doppelkrebse meist innerhalb der ersten 5 Jahre auf. Die Hauptgruppe bildeten dabei die Frauen, die als ersten Krebs ein Mamma- bzw. Kollumkarzinom aufwiesen. Für das weibliche Geschlecht trifft genau dies auch in unserem Material zu.

Für das männliche Geschlecht sind infolge der kleineren Zahl an metachronen Fällen nur Tendenzen zu erkennen. Malignome der oberen Luft- und Speisewege treten hier vorzugsweise als Ersttumor auf.

Oberhaupt ist festzustellen, daß unter den Geschwülsten mit zeitlichem Intervall Tumoren mit günstiger Prognose eher als Ersttumor auftreten, Tumoren mit ungünstiger Prognose entsprechend als Zweitmalignome (9).

Eine Altersdifferenz zwischen Patienten mit syn- und metachronen Mehrfachmalignomen bestand nicht; in beiden Gruppen betrug das Alter der Männer im Mittel ca. 70 Jahre und das der Frauen ca. 67 Jahre (Tab. 4).

MOERTEL, DOCKERTY und BAGGENSTOSS stellten hierbei ebenfalls kein unterschiedliches Durchschnittsalter fest.

In unserem Material nahm der Anteil der metachronen Mehrfachtumoren bei den Männern vom 65. bis 79 Lebensjahr ab, bei den Frauen umgekehrt vom 55. bis 79. zu (Tab. 3).

GIBEL, BERNDT und SCHWARZ (1962) weisen darauf hin, daß nur durch eine intensive und lange Nachbehandlung die wahre Anzahl der metachronen Mehrfachmalgnome ermittelt werden kann, da die Folgetumoren sonst dem Nachweis entgehen (17).

4.3.3. Therapieinduktion

Die von STEWART und TREVES 1948 berichtete Beobachtung: Entwicklung eines Lymphangiosarkoms durch Lymphstau nach Mammakarzinom mit radikaler Entfernung der axillären Lymphknoten wurde in der vorliegenden Arbeit nicht gemacht. Auch das Auftreten von Karzinomen der männlichen Brust nach Östrogengabe bei Prostatakarzinom wurde nicht beobachtet.

Neben der seit langen bekannten Induktion eines Zweitmalignoms durch Strahlentherapie mehren sich die Berichte über ein Ansteigen von Zweittumoren bei mit Zytostatika behandelten Tumorpatienten (22, 23, 26, 40, 42, 44, 46, 47).

In der vorliegenden Arbeit lassen sich diese Zusammenhänge in einigen Fällen vermuten, sie können aber wegen unzureichender klinischer Angaben nicht mit genügender Wahrscheinlichkeit dargestellt werden. Dazu einige Beispiele:

1) Ovarkarzinom, 6 Jahre nach Kastrationsbestrahlung bei Mammakarzinom (56 Jahre)
2) Korpuskarzinom, 32, und Ovarkarzinom, 50 Jahre nach Bestrahlung wegen Metrorrhagie (75 Jahre)
3) Plattenepithelkarzinom des Larynx, 6 Jahre nach Bestrahlung eines Schild-

drüsentumors mit Anlegen eines Tracheostoma (63 Jahre, männlich)
4) Plattenepithelkarzinom der Vagina, 16 Jahre nach Bestrahlung eines Kollumkarzinoms (79 Jahre)
5) AML, 6 Jahre nach intensiver Chemo- und Strahlentherapie wegen eines Korpuskarzinoms (62 Jahre)
6) AML, 4 Jahre nach intensiver Chemo- und Strahlentherapie wegen eines Ovarialkarzinoms (48 Jahre)

In unserem Material lagen in etwa der Hälfte der Fälle Kombinationen mit Leukosen synchron (hier nur CLL) vor, dabei waren die Leukosen meist nicht therapiert worden. Bei den metachronen Syntropien traten sogar die Leukosen (jetzt AML) ausnahmslos als Zweitneoplasie auf und die Leukämie war eher therapieinduziert (Nr. 5 und 6; Tab. 22).

Während MOERTEL (1966) für Patienten mit Leukosen oder malignen Lymphomen kein erhöhtes Risiko für Zweitmalignome annahm, errechneten ARSENEAU et al. (1977) sowie BRODY, SCHOTTENFELD und REID (1977) ein exzessiv erhöhtes Risiko für Hodgkinpatienten, die mit Strahlen- und Chemotherapie behandelt waren (36, 2, 14).

GRUNDMANN und FRITZSCHE (1974) fanden im Obduktionsgut der Universität Münster bei Vergleich zweier Jahresgruppen - 1955 bis 1964 und 1965 bis 1973 - unter insgesamt 100 Fällen mit Morbus Hodgkin keinen unabhängigen Zweittumor, obwohl sich die mittlere Lebenszeiterwartung der Patienten von 22 auf 42 Monate nahezu verdoppelt hatte (19).

Wir sahen unter 71 Verstorbenen mit M. Hodgkin in 3 Fällen synchrone Zweitneoplasien, und bei 125 Patienten mit Non-Hodkin-Lymphomen fanden wir in 8 Fällen, je zur Hälfte syn- und metachrone, Zweittumoren.

Eindeutige Untersuchungsergebnisse zu dieser Frage lassen sich beim Menschen nur schwer gewinnen, weil sich unbehandelte Kontrollgruppen aus ethischen Gründen verbieten. Daher lassen sich nur Vergleiche mit der Häufigkeit der zur Diskussion stehenden Malignome in der altersmäßig gleich strukturierten Durchschnittsbevölkerung gewinnen. Dies wird aber wegen der bereits erwähnten großen Unsicherheit in bezug auf die Krebshäufigkeit sehr problematisch. Dennoch lassen sich mit Hilfe solcher statistisch-epidemiologischer Berechnungen Anhaltspunkte erzielen.

So untersuchte BERG (1967) in einer prospektiven Studie 4 667 Patienten mit Hämoblastosen über 9 840 Personen-Jahre (7).

Statt der erwarteten 45 Fälle mit Zweittumoren beobachtete er 95 (2 %), darunter zur Hälfte Hautmalignome. Hautkarzinome und Melanome waren prozentual gleich stark angestiegen. Eine Erklärung dafür konnte BERG nicht geben. Spezifische Therapiefolgen untersuchte er allerdings nicht.

Das leukämogene Potential von alkylierenden Zytostatika zeigte die Arbeit von REIMER et al. (1977), die bei 5 455 vorwiegend zytostatisch behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinomen zwischen 1970 und 1975 13 Fälle mit akuter nicht-lymphatischer Leukämie sahen, wogegen nur 0,62 erwartet wurden. In einer Vergleichsgruppe von 13 309 Patientinnen - ebenfalls mit Ovarialkarzinomen - zwischen 1935 und 1972, die im Rahmen des "End Result Program" des National Cancer Institute's untersucht wurde, bestand kein erhöhtes Risiko, an dieser Leukämieform zu erkranken. Statt 6,9 erwarteten, wurden 5 nicht-lymphatische Leukämien beobachtet. In der Vergleichsgruppe waren die Frauen überwiegend bestrahlt worden (41).

4.3.4. Früherkennung und Frühbehandlung

Eventuell könnte die Inzidenz der Zweitneoplasien auch durch verbesserte Früherkennung und -behandlung maligner Geschwülste ansteigen.

Allgemein werden bei Vorsorgeuntersuchungen häufiger Tumoren im frühen Stadium nachgewiesen und therapiert und dadurch höhere Heilungsziffern erzielt als bei den Patienten, die erst wegen ihrer Beschwerden den Arzt aufsuchen.

In der Beurteilung über den Wert der Früherkennung stehen sich allerdings zwei einander widersprechende Auffassungen gegenüber:

a) "Früherkennung des Krebses rettet Leben", so lautete das Thema des Weltgesundheitstages der WHO 1970.

b) Früherkennung ist nur ein Scheinerfolg; die Vorverlegung der Erfassung und die Frühbehandlung ermöglichen keine wirkliche Verlängerung der Lebenserwartung. Mit anderen Worten: der Zeitraum von der Krebsentstehung bis zum Tod bleibt unverändert (zitiert nach BERNDT, 1971).

Statt des Kriteriums der "Überlebenszeit" verwendet KROKOWSKI (1979) den Begriff des "Lebenserwartungsdefizits", das ist die Zeitspanne zwischen der mittleren statistischen Lebenserwartung eines jeden Menschen und einem möglicherweise vorzeitigem Tod durch eine Krebserkrankung (30).

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Behauptung von JUNGHANS und SACHS (1964/1973), daß die Prävention des Zervixkarzinoms durch Hysterektomie aus anderer Indikation keinen Einfluß auf die Gesamtmorbität an Krebs haben soll. Die Sicherheit, nicht an einem Zervixkarzinom zu erkranken, wird durch Zunahme anderer Tumorlokalisationen erkauft (27, 28).

Diese Aussage bestätigte GROSSE (1966) durch Vergleich von 335 Sektionsfällen mit prophylaktischer Hysterektomie. Als Kontrollgruppe dienten Obduktionen von verstorbenen Frauen, die entweder nicht operiert worden waren, oder deren Uterus wegen eines Krebses entfernt wurde (18).

Dank einer erfolgreichen Früherkennung wäre es nicht verwunderlich, wenn die Gesamtzahl der erkannten Malignome (Tumor-Inzidenz) sogar zunimmt.

Nach BERNDT, BORRMANN und KLEIN (1970) ist das Risiko einer Zweiterkrankung an Brustdrüsenkrebs nach erfolgreicher Behandlung eines einseitigen Mammakarzinoms unter Berücksichtigung des Lebensalters und der Beobachtungsdauer auf das Siebenfache gesteigert. Je mehr Frauen dank frühzeitiger Erkennung ihren ersten Brustkrebs lange überleben, um so mehr werden an einem kontralateralen Mammakarzinom erkranken (10).

So ist vorstellbar, daß die Zahl der Mammakarzinome zunimmt, wenn alle Korpuskarzinome so rechtzeitig erkannt würden, daß niemand daran stirbt, da Gebärmutter und Brust hormonabhängige Organe sind und möglicherweise dem gleichen karzinogenen Stimulus unterliegen (48).

LEONHARDT und BEAUFORT (1973) stellten bei 836 Patientinnen mit Mammakarzinom, die nach Operation und/oder Bestrahlung in ihrer onkologischen Nachbehandlungsklinik aufgenommen wurden unter Einbeziehung des Carcinoma in situ der Portio 50 Zweittumoren (5,98 %) fest. Dabei fand sich eine hochsignifikante Häufung von Zweittumoren im Genitalbereich. Allerdings sollte diese Tatsache die Prognose der Patientinnen nicht wesentlich verschlechtern, sofern der zweite Tumor nur frühzeitig erkannt wird (34).

Diese Meinung vertrat auch HUBER (1951), der unter 4 078 Genitalkarzinomen 199 (4,8 %) teils syn- teils metachrone Fälle mit Mehrfachmalignomen fand, darunter 22 mit Mammakarzinom (25).

Der Effekt der Früherkennung kann also nur an der Minderung der Sterblichkeit an bestimmten Geschwülsten gemessen werden, nicht an der Gesamtinzidenz aller malignen Tumoren und auch nicht an der Gesamtsterblichkeit.

Gelingt es durch Vorsorge das Sterbealter in höhere Altersstufen zu verlegen, erhöht sich das Risiko an einem Zweitmalignom zu erkranken.

4.4. Kombinationen von Primärtumoren untereinander

Sichere Hinweise dafür, daß bestimmte Geschwülste gehäuft mit anderen Tumoren kombiniert auftreten, lassen sich aus unserem Untersuchungsgut nicht ableiten.

Diejenigen Tumorkombinationen sind häufig, bei denen die tumorbefallenen Organe einzeln ebenfalls häufig Sitz maligner Geschwülste sind, z.B. Dickdarm- und Prostatakarzinom beim Mann oder Dickdarm- und Mammakarzinom bei der Frau (Tab. 11 - 13 und 15 - 22).

Diese Feststellung treffen sowohl Autoren von klinischen Arbeiten als auch die mit Sektionsstatistiken.

MOERTEL, DOCKERTY und BAGGENSTOSS (1961), die im großen Material der Mayo-Klinik unter 37 580 histologisch gesicherten Malignomen der Jahre 1944 - 1953 1 903 (5,1 %) Mehrfachmalignome fanden, folgerten daraus, daß das Vorkommen von Mehrfachtumoren dem Zufall gehorcht. Ihre Verteilung entspricht derjenigen der solitären Malignome. Außer dem Abhängigkeitsverhältnis zwischen Zweittumor durch Therapie (Strahlen, Zytostatika) des Ersttumors, ist die Verteilung der Mehrfachmalignome abhängig von Alter, Geschlecht und Lebenserwartung nach Behandlung des ersten Tumors (35).

Zu grundsätzlich gleichen Ergebnissen führte die Analyse von 650 Mehrfach- (unter 27 712 Solitär-) Malignomen der Universitäts-Strahlenklinik in Helsinki aus den Jahren 1936 - 1956, die MALMIO (1959) durchführte (34).

Im Autopsiematerial bestätigen BOVET (1978) und PARKASH (1977) diese Aussagen (13, 39).

Bei ausschließlicher Betrachtung bestimmter Tumorlokalisationen scheinen einige Tumorkombinationen signifikant häufiger aufzutreten, z.B. Mamma- mit Genitalkarzinomen (3, 31, 33). Die hierbei vermutete Hormonabhängigkeit ist allerdings noch nicht eindeutig bewiesen.

Eine enge Beziehung besteht ebenfalls zwischen Karzinomen des Larynx und der Bronchien, wobei das Zigarettenrauchen als der gemeinsame kanzerogene Faktor anzusehen ist (8).

Auffallend ist jedoch, daß etwa Karzinome des Magens und der Bronchien selten bei einem Patienten zusammen erscheinen, obwohl jedes für sich häufig und auch oft mit anderen Malignomen kombiniert ist.

In unserem Untersuchungsgut wurde diese Syntropie nur einmal angetroffen.

Der Grund dafür dürfte die hohe Absterbegeschwindigkeit dieser beiden Tumoren sein.

SCHOENBERG (1977) fand z.B. unter 121 460 Tumorpatienten zwischen 1935 und 1964 diese Kombination bei 1 265 synchronen Mehrfachmalignomen 5 mal und bei 5 022 metachronen 9 mal. Er beschränkte sich auf eine rein deskriptive Darstellung der synchronen Doppeltumoren, weil sich hierbei seiner Meinung nach keine statistisch praktische Methode für den Vergleich beobachtete - erwartete Mehrfachmalignomrate anbietet.

Darüber hinaus glaubt SCHOENBERG das Risiko eines Zweittumors besser bestimmen zu können, wenn auch der histologische Tumortyp berücksichtigt würde und man noch ausreichendere Angaben über das karzinogene Potential der verschiedenen Therapieformen hätte (45).

So würde man möglicherweise Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom - wegen der aggressiven Therapie - einer höheren Risikogruppe (eine entsprechend lange Überlebenszeit vorausgesetzt) für Zweittumoren zuordnen müssen als solchen mit einem verhorntem Plattenepithelkarzinom der Bronchien.

Wie aus der Literaturübersicht und dem Vergleich der beiden 5-Jahres-Sektionszeiträume an unserem Institut ersichtlich ist, nahmen mit den Solitärmalignomen auch die Mehrfachtumoren zu.

Die Interpretation der eigenen Untersuchungsergebnisse und der Literaturangaben sind durch große Unsicherheit und eine erhebliche Heterogenität in den statistisch-epidemiologischen Grundlagen gekennzeichnet.

Eine Verbesserung wäre in dieser Hinsicht nur durch engmaschige klinische Nachbeobachtungen, eine genaue Dokumentation und Registrierung und höhere Sektionsfrequenz zu erzielen.

Ausgehend von den eigenen Untersuchungsergebnissen und unter Würdigung der z.T. sehr widersprüchlichen Literaturmitteilungen schält sich zum Problem der Mehrfachmalignome folgende Schlußfolgerung heraus: Eine Tumorinduktion durch Therapie des Ersttumors ist möglich und für einige Tumoren nachgewiesen, aber insgesamt von zweitrangiger Bedeutung.

Die verbesserte Früherkennung und -behandlung einer Reihe von Malignomen begünstigt durch eine Verminderung der Mortalität an dem Ersttumor die Entstehung von metachronen Zweitneoplasien. Damit eng verknüpft und offenbar der erstrangige Faktor für das Auftreten von syn- und metachronen Mehrfachmalignomen aber ist das zunehmende Lebensalter.

5. Zusammenfassung

Im Sektionsgut des Pathologischen Institutes der Universität München wurde die Häufigkeit von multiplen primären malignen Tumoren in den Jahren 1968 bis 1977 untersucht.

Es wurden dabei mit Ausnahme einiger nur lokal infiltrierender (semimaligner) alle bösartigen Geschwülste, sowie maligne intrakranielle Hirntumoren berücksichtigt.

Unter 9 159 Sektionen (inbegriffen 1 817 Früh- und Totgeburten) fanden sich in 118 Fällen Mehrfachmalignome, die fast ausnahmslos histologisch nachkontrolliert wurden.
Dies entspricht bezogen auf 2 890 Verstorbene mit malignen Tumoren 4,1 %, bezogen auf die Gesamtzahl der Autopsien 1,3 %.

Der Vergleich der beiden 5-Jahres-Sektionszeiträume (1968 bis 1972 und 1973 bis 1977) miteinander zeigte folgende Unterschiede:

1) Trotz Rückgang der Sektionen im Zeitraum 1973 - 1977 stieg die Anzahl aller Malignome um 2 % auf 32,6 % gegenüber 30,6 % 1968 - 1972.
2) Die Mehrfachmalignome nahmen im gleichen Zeitraum um 2,9 %, von 2,7 % auf 5,6 %, zu.

Bei Mehrfachtumoren wurde zwischen synchronem (52 Männer, 27 Frauen) und metachronem (14 Männer, 25 Frauen) Auftreten unterschieden.

Klinisch diagnostiziert wurden in 33 % sämtliche bei einem Patienten vorhandene Tumoren.

Das Durchschnittsalter der Verstorbenen mit multiplen Primärtumoren lag mit 68,6 Jahren (Männer 69,6, Frauen 67,4) um mehr als eine Dekade höher als das der Patienten mit Solitärmalignomen.

In keinem Fall übertraf das Durchschnittsalter der Patienten mit verschiedenen Tumorlokalisationen bei den einfachen Malignomen das der entsprechenden mit Mehrfachtumoren.

Alle ermittelten Werte wurden mit der Literatur verglichen. Hierbei fanden sich teilweise erheblich voneinander abweichende Ergebnisse.

Gründe für diese Abweichungen wurden diskutiert.

Mögliche Ursachen für das Auftreten von Mehrfachmalignomen wie Intervall, Therapieinduktion, Früherkennung und Frühbehandlung sowie besonders die höhere Lebenserwartung wurden ausführlich besprochen.

Sichere Hinweise für häufige Tumorsyntropien wurden nicht gewonnen.

6. Literaturverzeichnis

1) ALBRECHT, P.: Ober die Multiplizität primärer maligner Geschwülste Oncologia, Basel 5, 12-42 (1952)

2) ARSENEAU, J.C., CANELLOS, G.P., JOHNSON, R., DEVITA, V.T.: Risk of new cancers in patients with Hodgkin's desease Cancer 40, 1912-1916 (1977)

3) BAILAR, J.C.: The incidence of independent tumors among uterine cancer patients. Cancer 16, 842-853 (1963)

4) BARZ, H., BARZ, D.: Altersabhängigkeit der Einfach- und simultanen Doppeltumorfrequenz im Sektionsgut Arch. Geschwulstf. 47/5, 428-436 (1977)

5) BECKER, H.: Zur Häufigkeit und Verteilung maligner Neoplasmen im Obduktionsmaterial. Arch. Geschwulstf. 28/2, 125-138 (1966)

6) BECKER, H.: Klinik und Pathologie der multiplen Malignome (163 Fälle) Med.Klin. 65, 1775-1781 (1970)

7) BERG, J.W.: The incidence of multiple primary cancers. I. Development of further cancers in patients with Lymphomas, Leukemias and Myeloma. J Nat Cancer Inst 38, 741-752 (1967)

8) BERG, J.W., SCHOTTENFELD, D., RITTER, F.: Incidence of multiple primary cancers. III. Cancers of the respiratory and upper digestive system as multiple primary cancers J Nat Cancer Inst 44, 263-274 (1970)

9) BERNDT, H., ROTH, J.: Multiple primäre Krebse Arch. Geschwulstf. 31/4, 362-375 (1968)

10) BERNDT, H., BORRMANN, C., KLEIN, H.: Zweitkarzinom der Brustdrüse Arch. Geschwulstf. 36/1, 55-63 (1970)

11) BERNDT, H.: Grundsätzliche Probleme der Früherkennung des Krebses Arch. Geschwulstf. 38/3, 287-309 (1971)

12) BILLROTH, T.: Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie in 51 Vorlesungen; ein Handbuch für Studierende und Ärzte, 14. Aufl. Berlin, G. Reimer, 908 1889

13) BOVET, Chr.: Doppelmalignome. Erhebungen im Autopsiegut 1964-1973 Schweiz.med.Wschr. 108, 647-651 (1978)

14) BRODY, R.S., SCHOTTENFELD, D., REID, A.: Multiple primary cancer risk after therapy for Hodgkin's desease. Cancer 40, 1917-1926 (1977)

15) DOLL, R.: Cancer and aging; the epidemiologic evidence.Proc. X. Internat. Cancer Congress 1970

16) EINFALT, W.A.: Vergleichende Krebs-Sektionsstatistik in Bayern 1945-1950. Zschr. Krebsforsch. 58, 711 (1952)

17) GIBEL, W., BERNDT, H., SCHWARZ, H.: Über multiple primäre Karzinome Dtsch.Gesd.wes., 17, 1795-1800 (1962)

18) GROSSE, H.: Beziehung zwischen Uteruskarzinom und extrauterinen Tumoren. Münch. med. Wschr. 108, 1112-1114 (1966)

19) GRUNDMANN, L., FRITZSCHE, R.: Zur Pathologie des behandelten Morbus Hodgkin. Eine retrospektive Studie. Dtsch. med. Wschr. 99, 269-273 (1974)

20) HAGMANN, O.I.: Häufigkeit und Lokalisation klinisch unbekannter maligner Tumoren im Autopsiegut Schweiz. med. Wschr. 99, 1213-1216 (1969)

21) HAMBSCH, K., KLUGMANN, H.J.: Zur Geschwulstmorbidität und Mortalität. S. 15-24, in: Klinische Onkologie, Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart (1971)

22) HARRIS, C.C.: The carcinogenicity of anticancer drugs: a hazard in man. Cancer 37, 1014-1023 (1976)

23) HARTWICH, G.: Zur Frage der Kanzerogenität von Zytostatika Med.Klin. 66, 1433-1436 (1971)

24) HILGERT, H.: Über das Zusammentreffen von malignen Neubildungen untereinander und mit Krankheiten nicht sekundärer Art, nebst einigen weiteren statistischen Beiträgen zur Krebsfrage. Z.Krebsforsch. 49, 390-396 (1941)

25) HUBER, H.: Die intra- und extragenitale Tumormultiplizität beim Genitalkarzinom. Z.Krebsforsch. 58, 103-162 (1951)

26) HUTCHISON, G.B.: Late neoplastic changes following medical irradiation Cancer 37, 1102-1107 (1976)

27) JUNGHANS, E., SACHS, V.: Kritische Bemerkungen zur Prophylaxe des Kollumkarzinoms. Münch.med.Wschr. 106, 1873-1878 (1964)

28) JUNGHANS, E., SACHS, V.: Hat die Prävention des Zervixkarzinom einen Einfluß auf die Gesamtmorbidität an Krebs?
Med. Welt 24, 768-770 (1973)

29) v. KARGER, J.: Zur Statistik der multiplen malignen Primärgeschwülste.
Arch. Geschwulstf. 11, 211-228 (1957)

30) KROKOWSKI, E.: Krebsvorsorge-Sinn und Möglichkeiten.
In: Neue Aspekte der Krebsbekämpfung, Herausgeber: Deutsche Akademie für med. Fortbildung, Kassel, Redaktion: E.Krokowski, Thieme Verlag, Stuttgart, S. 1-8 (1979)

31) LEONHARDT, A., BEAUFORT, F.: Mammakarzinom und gynäkologischer Zweittumor. Münch. med. Wschr. 115, 1554-1560 (1973)

32) MACDONALD, E.J.: Occurence of multiple primary cancers in a population of 200.000. Acta Un.Int.Cancr. 16, 1702-1711 (1960)

33) MACMAHON, B., AUSTIN, J.H.: Association of carcinomas of the breast and corpus uteri. Cancer 23, 275-280 (1969)

34) MALMIO, K.: Multiple primary cancer; a clinical statistical investigation based on 650 cases.
Ann.Chir.Gynaec.Fenn. 48, 1-124 (1959)

35) MOERTEL, C.G., DOCKERTY, M.B., BAGGENSTOSS, A.H.: Multiple primary malignant neoplasms. I.Introduction and presentation of data. II. Tumors of different tissues or organs. Cancer 14, 221-237 (1961)

36) MOERTEL, C.G.: Multiple primary malignant neoplasms
Springer Verlag, Berlin 1966

37) OESER, H.: Häufigkeit der Geschwülste und ihre Altersverteilung.
In: Diagnostik der Geschwulstkrankheiten, hrsg. von
H. Bartelheimer, H.J. Maurer
Thieme Verlag, Stuttgart S. 3-14 (1962)

38) OESER, H., KOEPPE, P.: Über die Krebsgefährdung des heutigen Menschen.
In: Neue Aspekte der Krebsbekämpfung, Herausgeber: Deutsche Akademie für med. Fortbildung, Kassel, Thieme Verlag, Stuttgart, S.63-72 (1979)

39) PARKASH, O.: Multiple primary malignancies. A statistical study based on autopsy data from 1943-1972
Virchows Arch.A.Path. and Histol. 375, 281-286 (1977)

40) PENN, I.: Second malignant neoplasms associated with immunosuppressive medications. Cancer 37, 1024-1032 (1976)

41) REIMER, R.R., HOOVER, R., FRAUMENI, J.F., YOUNG, R.C.: Acute leukemia after alkylating-agent therapy of ovarian cancer. N Engl J Med 297, 177-181 (1977)

42) RIECHE, K.: Zur Frage der Kanzerogenität von Zytostatika Arch. Geschwulstf. 34 2/3, 240-254 (1969)

43) SCHIMMELBUSCH, C.: Ober multiples Auftreten primärer Carcinome Arch. f.klin. Chir. 39, 860-885 (1889)

44) SCHNEIDER, D., GERHARTZ, H.: Zweitneoplasien bei malignen Lymphomen. In: Lymphknotentumoren, Pathophysiologie, Klinik u. Therapie/hrsg. von A. Stacher und P. Höcker Urban und Schwarzenberg, S. 98-101 (1979)

45) SCHOENBERG, B.S.: Multiple primary malignant neoplasms. The Connecticut experience, 1935-1964, Springer Verlag, Berlin 1977

46) SCHULTE-BRINKMANN, W.: Medizinische Strahlenanwendung und Krebsentstehung. Dtsch.med. Wschr. 90, 1965-1969 (1965)

47) SEYDEL, G.: The risk of tumor induction in man following medical irradiation for malignant neoplasm Cancer 35, 1641-1645 (1975)

48) VONGTAMA, V., KUROHARA, S.S., BADIB, A.O., WEBSTER, J.H.: Second primary cancers of endometrial carcinoma Cancer 26, 842-846 (1970)

49) WALDENSTRÖM, J.G.: Iatrogene maligne Zustände Med. Welt 25, 669-678 (1974)

50) WARREN, S., GATES, O.: Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. Am. J. Cancer 16, 1358-1414 (1932)

51) WARREN, S., EHRENREICH, T.: Multiple primary malignant tumors and suspectibility to cancer Cancer Res. 4, 554-570 (1944)

52) WERNER, R.: Primäre maligne Mehrfachtumoren Öst. Z. Onkologie I, 63-67 (1974)

Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Udo Löhrs danke ich sehr herzlich für die zahlreichen wertvollen Diskussionen, die immer hilfreiche Kritik und die stets freundliche Unterstützung.

Lebenslauf

Am 7. April 1947 wurde ich, Wolfgang Ingenhag, als erster Sohn des technischen Angestellten Josef Ingenhag und seiner Ehefrau Maria, geb. Rütten, in Lobberich am Niederrhein geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1953 bis 1957 in Krefeld; anschließend trat ich in das städt. Ernst Moritz Arndt Gymnasium in Krefeld ein. Mit der Obersekundareife wechselte ich auf das städt. Neusprachliche Gymnasium zu Dülken/Ndrh. über, wo ich im November 1966 die Reifeprüfung ablegte. Meinen Wehrdienst leistete ich als Zeitsoldat von Januar 1967 bis Januar 1969 im Sanitätsdienst der Bundeswehr ab.

Im Sommersemester 1969 nahm ich an der Ludwig Maximilians-Universität München das Studium der Humanmedizin auf.
Das Staatsexamen absolvierte ich im Juni 1976.
Als Medizinalassistent arbeitete ich insgesamt 14 Monate: an der I. Universitätsfrauenklinik (Direktor Prof. Dr. J. Zander), am Deutschen Herzzentrum in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie (Direktor Prof. Dr. F. Sebening), in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Eichstätt/Bayern (Chefarzt Dr. med. F. Hug) und in der II. med. Abteilung des Klinikums Großhadern der Universität München (Komm. Direktor Prof. Dr. H.J. Karl).

Seit November 1977 bin ich als wissenschaftlicher Assistent am Pathologischen Institut der Universität München (Direktor Prof. Dr. M. Eder) beschäftigt; seitdem führe ich die Untersuchungen zu der vorliegenden Dissertation durch.

Seit dem 11. September 1978 bin ich mit Petra Schütte-Ingenhag, Luftverkehrskaufmann, verheiratet.